



Colección
El Café Cajal

Índice

Prólogo

Introducción

Capítulo 1. ¿Podríamos vivir sin medicamentos?

Capítulo 2. ¿Qué es una enfermedad?

Capítulo 3. Nuestro arsenal terapéutico actual

Capítulo 4. ¿Son los suplementos de la dieta los nuevos fármacos?

Capítulo 5. Tipos de medicamentos

Capítulo 6. ¿Cómo se desarrolla un fármaco?

Capítulo 7. ¿Cuánto cuesta desarrollar un fármaco?

Capítulo 8. Empecemos... De la diana adecuada a la identificación de un candidato

Capítulo 9. Diseñar fármacos, ¿antes o después de tener biomarcadores de enfermedad?

Capítulo 10. Una vez tenemos la diana, ¿de dónde sacamos los fármacos?

Capítulo 11. ¿Se diseñan moléculas por ordenador?

Capítulo 12. El reposicionamiento de fármacos

Capítulo 13. Los modelos intermedios

Capítulo 14. Los modelos animales clásicos

Capítulo 15. Farmacodinamia, farmacocinética y ADME

Capítulo 16. Y todo esto, ¿cómo se modeliza?

Capítulo 17. La toxicología regulatoria preclínica

Capítulo 18. El plan toxicológico

Capítulo 19. Los ensayos clínicos en humanos

Capítulo 20. La ética tras los ensayos clínicos

Capítulo 21. Las malvadas farmacéuticas

Capítulo 22. Las buenas prácticas en la industria farmacéutica

Capítulo 23. *¿First-in-man o first-in-woman?* Y, por cierto, ¿los niños qué?

Capítulo 24. Del animal de laboratorio al ser humano

Capítulo 25. Estructura y equipo de un ensayo clínico

Capítulo 26. Tipos de ensayos clínicos

Capítulo 27. El placebo y el efecto placebo

Capítulo 28. Fase II: ¿Funciona mi fármaco?

Capítulo 29. Fase III: La prueba definitiva

Capítulo 30. Fase IV: La farmacovigilancia

Capítulo 31. Fabricando fármacos: *chemistry, manufacturing and controls*

Capítulo 32. Desarrollo de fármacos en la era COVID-19. ¿Un cambio de paradigma?

Epílogo

Glosario

Fármacos o similares mencionados en el texto

Siglas y Acrónimos

*A Nora y a Vega,
con la fundada esperanza de que acabarán escogiendo la pastilla roja.*

Prólogo

Cuando imaginábamos cómo podría ser un mundo sin medicamentos, solíamos pensar en escenarios distópicos relacionados, por ejemplo, con la resistencia a los antibióticos. Pocos reparaban en la posibilidad de una pandemia como la causada por el coronavirus SARS-CoV-2, pese a las advertencias que repitió durante años la comunidad investigadora. Desde que estallara la mayor crisis sanitaria del último siglo, hemos asistido a una carrera frenética para mitigar los efectos provocados por la COVID-19.

Durante los últimos meses, la ciencia ha trabajado contra reloj para hacer frente al nuevo coronavirus. Entre los hitos más importantes, cabe destacar la secuenciación de su genoma en apenas unos días, el desarrollo de pruebas diagnósticas para detectar nuevos casos o el inmenso esfuerzo para conocer su impacto sobre nuestro organismo. Pero quizá el objetivo más urgente y prioritario era la búsqueda de medicamentos seguros y eficaces para prevenir y curar la infección, como ha sucedido con otras muchas enfermedades a lo largo de la historia.

La investigación y el desarrollo de nuevos fármacos bien pueden compararse con el mito de Sísifo. El personaje mitológico fue condenado por los dioses a empujar una pesada roca hasta la cima de una montaña y a comprobar, antes de llegar a su destino, cómo la misma piedra rodaba hasta el lugar de partida. Durante décadas, han sido muchos los esfuerzos científicos para propulsar, montaña arriba, el descubrimiento de nuevos medicamentos que permitan tratar múltiples enfermedades. Por desgracia, algunas de estas iniciativas no han conseguido elevarse hasta la cima de la montaña y han terminado rodando hasta la casilla de salida.

Pero si el sacrificio de Sísifo no fue en vano, tampoco lo ha sido el de la investigación. Hoy en día, la medicina cuenta con aproximadamente mil quinientos fármacos dentro de su arsenal terapéutico. ¿El objetivo? Tratar enfermedades que antaño no tenían cura, al igual que sucede ahora con la COVID-19. Gracias a este inmenso esfuerzo y a otras importantes medidas de salud pública, hemos asistido a un espectacular aumento de la calidad y de la esperanza de vida, sobre todo en los países con economías más avanzadas.

Sin embargo, llegar hasta aquí no ha sido una tarea sencilla. La búsqueda de medicamentos nos sitúa en un laberinto fascinante y complejo, que comienza con el estudio más básico de los procesos biológicos para entender qué piezas fallan cuando aparece una enfermedad. El camino no se detiene ahí, sino que el empeño de miles de científicos y científicas a lo largo de la historia nos ha permitido, en algunos casos, llegar al final del sendero para abordar con éxito muchos problemas de salud. En otros, la piedra de Sísifo no ha alcanzado la cima, pero el esfuerzo de la comunidad investigadora ha supuesto un adelanto de incalculable valor.

Contar la travesía que supone la búsqueda y el desarrollo de un nuevo medicamento tampoco resulta una labor fácil. Sin embargo, el científico Javier S. Burgos nos conduce en este libro a través de los rincones y escondrijos de este laberinto. *Diseñando fármacos* es una obra que aspira a divulgar de forma sencilla y rigurosa lo emocionante que resulta el desafío de combatir una enfermedad. Él lo sabe por experiencia propia: desde sus inicios como investigador en el mundo académico hasta su paso por la industria privada y la gestión en el sector público, ha aportado conocimiento y trabajo para ampliar el arsenal terapéutico contra algunas de las dolencias más devastadoras.

En las páginas de este libro, Javier S. Burgos explica de manera sencilla y clara los primeros pasos en un laboratorio, cuando una molécula comienza a ascender la montaña de Sísifo hacia la tan ansiada cima. Y, en este camino, los profesionales de la ciencia ya no solo trabajan con extractos de plantas y reacciones de química orgánica, como antaño, sino que tratan de emplear

todas las herramientas a su alcance —desde la ingeniería genética hasta la bioinformática, pasando incluso por granjas marinas donde cosechar nuevos anticancerígenos—. Para ello, como bien describe el libro *Diseñando fármacos*, tienen que recorrer un camino difícil, con múltiples experimentos y ensayos, donde no caben atajos que puedan comprometer la seguridad y la eficacia de la molécula experimental.

La emoción del descubrimiento inicial deja paso a los ensayos más caros y laboriosos, los que involucran a los seres humanos. Atrás quedan miles de horas de trabajo para diseñar la mejor molécula posible en el laboratorio y comprobar los resultados en modelos animales. Es entonces cuando la investigación farmacéutica comienza su ascenso más empinado: demostrar que el medicamento experimental resulta seguro y eficaz. La ascensión es difícil, ya que para ello deberán ir superando una a una las distintas etapas de la investigación clínica. Tampoco aquí valen atajos: se debe garantizar la adecuada protección de los participantes y asegurar la diversidad en los ensayos. En este sendero, en ocasiones, la estrategia también se basa en analizar fármacos ya aprobados para otras indicaciones terapéuticas, con el fin de determinar si pueden ser de utilidad en la enfermedad que queremos combatir.

Es algo que hemos visto en directo durante los últimos meses. Tras el estallido de la pandemia, la comunidad investigadora a nivel internacional se ha lanzado a diseñar y probar nuevas moléculas con el fin de prevenir y curar la infección causada por el nuevo corona-virus. En otras ocasiones, el objetivo ha sido diferente, ya que se ha centrado en evaluar si fármacos con un mayor recorrido podrían ser útiles contra la COVID-19. El esfuerzo para encontrar un medicamento seguro y eficaz ha sido titánico, de manera que se ha concentrado en apenas unos meses todo el trabajo que antes, en el caso de otras enfermedades, se extendía durante varios años. Sus resultados muestran que el ascenso hacia la cima nunca ha sido —ni es— una tarea sencilla. Pero el viaje, como relata Javier S. Burgos en estas páginas, resulta francamente apasionante. Y hoy, más que nunca, nos va la vida en ello.

Introducción

Las apariencias engañan. Y en desarrollo de fármacos, más todavía. Cada vez que pedimos un medicamento a nuestro farmacéutico, no acabamos de vislumbrar el enorme y complejo universo de estudios, investigaciones, desarrollos, procedimientos y aspectos legales que subyacen en tan simple gesto. El mundo de los medicamentos es curioso; todos dependemos de él, pues todos tomamos medicamentos con cierta frecuencia, por pocos que sean: un analgésico aquí, un antiinflamatorio allá... En el peor de los casos, nos jugamos la vida frente a una enfermedad grave, y en ese momento cruzamos los dedos para que se haya investigado lo suficiente para disponer de estrategias terapéuticas eficaces y de medicamentos fácilmente accesibles. Hemos sufrido la mayor pandemia del último siglo, un hecho que ha impactado de forma muy grave en el mundo entero, incluso en las regiones más acomodadas del planeta, lo que nos recuerda que, por muy bien que vivamos, siempre debemos estar preparados para hacer frente a una nueva enfermedad, tanto a nivel individual como en sociedad. Así que todos estamos vivos, o al menos muchos de nosotros, gracias al efecto de los fármacos. Y si todavía no es así, probablemente nos salven la vida en algún momento de nuestro futuro.

Pero no solo hemos conseguido curar muchas de las enfermedades que nos aquejan, también hemos logrado aumentar de manera notable la esperanza de vida de nuestra sociedad. Cada vez morimos en edades más avanzadas, y con mayor calidad de vida. Incluso hemos desterrado enfermedades que hace unas décadas nos mataban por cientos de millones, como la viruela.

Y, aun así, el mundo del desarrollo farmacéutico está demonizado, y a veces con razón. Los negocios que afectan la salud de las personas son muy susceptibles de sospecha. La unidad de negocio de las grandes empresas farmacéuticas —también llamadas grandes *farmas* o *big pharmas*— es el paciente, así que, cuantos más enfermos haya, más rentables serán potencialmente este tipo de empresas. Y cuanto más se prolonguen y duren las enfermedades, más suculento será el negocio.

Por todo ello, cualquier hijo de vecino se ha formado una opinión sobre cómo se deben desarrollar los medicamentos, cuánto deben costar y quién los debe producir. Pero me temo que la mayoría de esas opiniones provienen de un desconocimiento profundo de la complejidad del mundo del desarrollo farmacéutico, de su elevado coste y de su altísimo riesgo, lo que nos hace infravalorar su importancia.

El desarrollo de fármacos no está en el mismo nivel de desarrollo que hace cincuenta años. Tampoco lo está el sector de la ingeniería aeronáutica ni el de la fabricación de coches, por poner dos ejemplos. Cada vez hacemos fármacos más eficientes, más seguros y más precisos.

Sin duda, hemos cometido errores durante el camino, pero no más que otro tipo de industrias. Además, hemos conseguido llegar a un lugar común donde las garantías de calidad son cada vez más altas y las normas más estrictas, y donde los controles sobre el diseño y desarrollo de nuevas entidades químicas se encuentran cada vez más regulados.

En las próximas páginas, nos sumergiremos en el complejo mundo del desarrollo de fármacos. Entender cómo llega un medicamento a nuestras manos es uno de los procesos más laboriosos y apasionantes que existen, y probablemente el más trascendente de todos. Más de un siglo después de su muerte, Louis Pasteur sigue evitando muertes.

Antes de seguir, me permito pedirte un poco de paciencia. Aunque he intentado simplificar al máximo las explicaciones y minimizar la terminología, la alta complejidad de este mundo hace que a veces se manejen muchos acrónimos y expresiones aceptadas en el campo, la mayoría de ellas en inglés —aunque, cuando existe un término aceptado en

castellano, lo incluyo—. Al final del libro, encontrarás una serie de tablas aclaratorias que pretenden servir de apoyo a la lectura.

Ahora sí, vamos allá.

Capítulo 1

¿Podríamos vivir sin medicamentos?

¿Cómo se originan los fármacos? ¿Cuándo se empezaron a fabricar? ¿Siempre se han producido del mismo modo? ¿Podríamos vivir sin medicamentos? ¿Deberíamos consumir menos fármacos? ¿O tal vez más?

Durante los últimos cien años, aproximadamente, hemos aprendido que los medicamentos mejoran nuestra salud y que, gracias a su uso, se curan, o incluso se evitan, muchas de nuestras enfermedades. Por otro lado, en el último siglo sobre todo, hemos aprendido a fabricar medicamentos debidamente. El modo en que llevamos a cabo el proceso de descubrimiento, desarrollo, fabricación y uso de medicamentos ha cambiado por completo la forma en que concebimos la medicina. Hemos empezado, además, a diseñar estrategias de prevención, más allá del intento de curar las enfermedades que sufrimos, e incluso hemos aprendido a cronificarlas, tanto las que padecen las personas como las que padecen los animales que conviven con nosotros.

Pensemos por un momento en nuestro círculo de relaciones más cercano. Con seguridad, muchos de nuestros amigos o familiares están siendo o han sido tratados con diferentes medicamentos que han conseguido logros muy diversos: desde disminuir los síntomas de una enfermedad leve hasta, en los casos más extremos, salvarles la vida. Además, no solo podemos curar enfermedades, sino también disminuir los procesos de dolor mediante el uso de analgésicos, cada vez más potentes y con menos efectos secundarios. También hemos conseguido mejorar los diagnósticos de las enfermedades e incluso predecir, a veces con mucha antelación, cómo van a evolucionar los

procesos patológicos que padeceremos, lo que nos permite aumentar la ventana terapéutica de nuestros tratamientos e interferir en el proceso de enfermedad.

El mejor indicador para determinar la salud de una población es, sin lugar a dudas, la esperanza de vida al nacer, es decir, los años que esperamos que viva un recién nacido si los patrones de mortalidad se mantienen constantes. Claro que en ese parámetro no solo influye el desarrollo de medicamentos, sino también otras variables de nuestro entorno sociológico. Eso sí, una vez fijada una sociedad y un entorno concretos, pongamos por ejemplo la España de comienzos del siglo XXI, el aumento progresivo de la esperanza de vida al nacer sí tiene mucho que ver con nuestro acceso a un sistema sanitario de calidad y con la posibilidad de que nos traten con los medicamentos más eficaces y seguros. De hecho, la esperanza de vida en España sigue aumentando, y ya encabeza muchos *rankings* mundiales, junto con países como Suiza, la República de Singapur o Japón, imbatible este último hasta hace unos pocos años. Valga un ejemplo: las niñas que nacieron en España en el año 2014 tenían una esperanza de vida de 85,6 años, cuatro años más que las nacidas veinte años antes, en 1994. Los niños españoles nacidos en 2014 tenían una esperanza de vida de 80,1 años, frente a los 74,5 de 1994¹. Si lo pensamos bien, suponen muchos años de incremento respecto a la duración total de la vida. Pero España no es una excepción. Este mismo crecimiento se observa en la Unión Europea, que crece a una media de tres meses al año desde 1990.

Así pues, los seres humanos hemos sido lo bastante hábiles como para desafiar la biología y ganar tiempo a la vida. Y lo hemos hecho utilizando diferentes estrategias. Las primeras, que fueron tan sencillas como efectivas, consistieron en mejorar la salud pública a través de la higiene, allá por la mitad del siglo XX, popularizando el uso del alcantarillado o potabilizando el agua, lo que consiguió disminuir drásticamente las enfermedades infecciosas. La prevención de enfermedades con el simple gesto del lavado de manos, tan de moda en estos tiempos de pandemia, se lo debemos a un médico austrohúngaro, Ignaz Semmelweis, el cual, tras una observación

muy concreta, allá por 1846, decidió instalar un lavabo en la entrada de la sala de partos de su hospital, el Hospital General de Viena, para que los médicos, antes y después de atender a las embarazadas, se lavaran las manos con soluciones cloradas. Aquellos médicos tenían la antihigiénica costumbre de atender a las parturientas tras haber practicado autopsias a cadáveres en los pabellones de anatomía anejos. Mediante este pequeño gesto, el bueno de Ignaz consiguió reducir la mortalidad de las embarazadas del 18 % al 1 %. Pero, aparte de estas medidas, que hoy consideramos tan esenciales, hemos conseguido, además, ganar en salud mediante el uso de medicamentos cada vez más seguros y eficaces. De hecho, el incremento de nuestro arsenal de medicamentos, su uso en grandes bolsas de población y la mejora del nivel educativo y la promoción de estilos de vida higiénicos y saludables, entre los que se encuentra una mejor alimentación, han resultado claves para este aumento de la esperanza de vida.

Pero existen datos todavía mejores: llegados a este punto, hemos conseguido incluso erradicar de nuestro planeta enfermedades como la viruela, que llegó a causar trescientos millones de muertos, o poner ya en vías de desaparición otras como la poliomielitis. Pero también hemos sido capaces de disminuir drásticamente el número de casos de enfermedades con una causa definida. De hecho, si logramos identificar la causa directa de una enfermedad, el proceso de desarrollo de fármacos se clarificará enormemente, tal y como ha ocurrido con las enfermedades de origen infeccioso.

Sin lugar a dudas, el desarrollo de fármacos ha resultado esencial para alcanzar el bienestar sanitario del que disfrutamos hoy en día en los países más avanzados. Según el informe Weber², la introducción de nuevos medicamentos es la responsable del aumento del 73 % de la esperanza de vida al nacer en los países de la OCDE —Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico— entre 2000 y 2009. Por poner otro ejemplo, en España la supervivencia en cáncer infantil ha aumentado un 70 % en tres décadas —2007 versus 1980—, aunque el número de nuevos casos de la enfermedad no se ha reducido. Es decir, no hay menos

enfermos cada año de los que había antes, pero curamos a muchísimos más. De hecho, la supervivencia actual en Europa de muchos cánceres está por encima del 80 % —es el caso del cáncer testicular, o de tiroides, o de próstata, del melanoma cutáneo, del de mama...—. Una de las razones de este incremento de supervivencia reside en la generación de nuevos medicamentos anticancerígenos con mecanismos de acción novedosos. Por ejemplo, entre 2011 y 2016 llegaron a las farmacias hospitalarias sesenta y ocho nuevos antitumorales para veintidós indicaciones diferentes.

Pero ganar tiempo a la vida puede tener sus consecuencias. Al vivir más años, aumenta de forma drástica la probabilidad de sufrir cualquier tipo de enfermedad, en especial aquellas asociadas al envejecimiento.

Por otra parte, los métodos de diagnóstico son cada vez más efectivos y más precoces, por lo que se da la paradoja de que, al usar mejores herramientas, detectamos más casos, lo cual no significa que haya más enfermos, sino tan solo más casos detectados. Lo que está claro es que un mejor diagnóstico permitirá, además, aumentar la eficacia de nuestros medicamentos, a veces porque trataremos al paciente mucho antes en el proceso de la enfermedad y otras porque trataremos a pacientes que, con técnicas de diagnóstico menos precisas, pasarían desapercibidos hasta que fuera demasiado tarde.

Si lo reflexionamos un momento, cuando hablamos de desarrollos de medicamentos nuestro imaginario colectivo nos lleva a pensar en enfermedades con un especial impacto en nuestro entorno, esto es, en países desarrollados; nos preocupan las enfermedades neurodegenerativas, los cánceres, las patologías cardiovasculares, las infecciosas... De hecho, a lo largo de la historia,

«La introducción de nuevos medicamentos es la responsable del aumento del 73 % de la esperanza de vida al nacer en

las empresas farmacéuticas se han centrado en desarrollar medicamentos que aumentaran la probabilidad de tener un buen

los países de la OCDE».

retorno de la inversión, es decir, han intentado asegurarse de que los costes económicos de los desarrollos fuesen a ser compensados sobradamente por las ventas y generaran beneficios, lo cual no deja de ser el objetivo primordial de toda empresa, pertenezca al sector que pertenezca, incluidas las grandes farmas. Por ello, de esta ecuación se han eliminado históricamente las enfermedades más agudas —resulta más rentable desarrollar fármacos para enfermedades crónicas que afectan a un gran número de pacientes— y también las enfermedades endémicas o mayoritarias en países con menos capacidad económica, como las tropicales —caso de la malaria, la tuberculosis y la tripanosomiasis, entre otras—. Prueba de que se invierte poco en estas patologías es que en 2015 la OMS (Organización Mundial de la Salud) —en inglés, WHO, de World Health Organization— instó a los países afectados a que destinaran el 0,1 % de su gasto en salud a estas enfermedades³. Un ejemplo paradigmático es la enfermedad de Chagas: pese a contar con más de veinte millones de enfermos tan solo en Latinoamérica, únicamente se han llevado a cabo unos pocos ensayos clínicos comerciales, quizá debido a que esta enfermedad incide en zonas de población con escaso poder adquisitivo.

Por esto, puestos a elegir, y desde un punto de vista estrictamente financiero, el mejor desarrollo para un nuevo fármaco es aquel que se dirige a enfermedades con un gran número de enfermos, y tanto mejor si esas enfermedades son crónicas o cronificadas, y todavía mejor si se dan en países desarrollados, y ya es ideal si afectan a los estratos más pudientes y con mayor capacidad de pago. Aquí no hay cabida a ningún tipo de romanticismo, es una cuestión puramente económica —de la justicia ya hablaremos en otro libro—. No obstante, parece que esta tendencia se está invirtiendo en los últimos años, y que las empresas farmacéuticas han recobrado el interés por estas enfermedades menos rentables. De hecho, en

los últimos tiempos las farmas están haciendo un esfuerzo importante en este campo, probablemente por dos razones complementarias: ofrecer una imagen más amable y aprovechar que el mercado de los medicamentos huérfanos crece de forma imparable. Así pues, el sistema público debería complementar las investigaciones en este tipo de enfermedades, impulsando y desarrollando ensayos clínicos no comerciales que permitan cubrir las lagunas que deja la empresa farmacéutica. Pero ¿es realista pensar que los entes públicos pueden desarrollar nuevos fármacos para cualquier tipo de enfermedad?

Notas al pie

1. Datos del INE.
2. FUNDACIÓN WEBER, «El valor del medicamento desde una perspectiva social», Madrid, 2018.
3. https://www.who.int/neglected_diseases/9789241564861/en/